



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 464 573 A1**

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: **91110409.9**

51 Int. Cl. 5: **A61L 15/16**

22 Anmeldetag: **24.06.91**

30 Priorität: **25.06.90 DE 4020144**

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
08.01.92 Patentblatt 92/02

84 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71 Anmelder: **LTS LOHMANN
THERAPIE-SYSTEME GmbH & CO.KG
Irlicher Strasse 55
W-5450 Neuwied 12(DE)**

72 Erfinder: **Müller, Walter, Dr. Dipl.-Chem.
Engenser Strasse 56
W-5450 Neuwied 1(DE)
Erfinder: Minderop geb. Heidemann,
Raphaella, Dr.
Sendlingerstrasse 49
W-8000 München 2(DE)
Erfinder: Teubner, Andreas, Dr.
Kolpingstrasse 37
W-8068 Pfaffenhofen(DE)**

74 Vertreter: **Klöpsch, Gerald, Dr.-Ing. et al
Patentanwälte Dr.-Ing. Klöpsch, Dr.
Rolf-Dieter Flaccus, An Gross St. Martin 6
W-5000 Köln 1(DE)**

54 **Pflaster mit hohem Gehalt an weichmachenden Inhaltsstoffen.**

57 Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur topischen und systemischen Verabreichung von Wirkstoffen an bzw. durch die Haut, bestehend aus einer Rückschicht, mindestens einer selbstklebenden Schicht und einer wieder entfernbaren Schutzschicht, die dadurch gekennzeichnet ist, daß die selbstklebende Schicht

(a) aus 100 Gewichtsteilen eines Polyacrylatklebers,

(b) aus 5 bis 150, bevorzugt 10 bis 100 und besonders bevorzugt 15 bis 50 Gewichtsteilen eines mit Polyacrylaten verträglichen Filmbildners,

(c) aus 0 bis 250 Gewichtsteilen nicht weichmachendem Wirk- und/oder Hilfsstoff

und

(d) aus 10 bis 250 Gewichtsteilen weichmachendem Wirk- und/oder Hilfsstoff besteht.

EP 0 464 573 A1

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur topischen und systemischen Verabreichung von Wirkstoffen an bzw. durch die Haut.

Dermale bzw. transdermale therapeutische Systeme haben sich mittlerweile ihren festen Platz unter den Arzneiformen gesichert. Sie bestehen im einfachsten Fall aus einer Rückschicht, einer selbstklebenden
5 wirkstoffhaltigen Matrixschicht und einer wieder entfernbaren Schutzschicht. Bei diesen sogenannten Matrixsystemen besteht die Matrixschicht neben dem bzw. den Wirkstoffen und Hilfsstoffen bevorzugt aus einem selbstklebenden Polymer bzw. einer selbstklebenden Polymermischung. Ein solches System ist z.B. in der US-PS 3,734,097 beschrieben.

Besonderes Gewicht bei diesen Systemen hat die Klebrigkeit der Matrix, da nur bei einem sicheren und
10 reproduzierbaren Kontakt des Systems mit der Haut der Wirkstoff in der gewünschten Weise über Diffusionsprozesse auf bzw. in die Haut übertreten, diese gegebenenfalls passieren und dann systemisch wirksam werden kann.

Wird als klebende Matrixkomponente ein Polyacrylat- oder Polysiloxanharz verwendet, wird die Klebrigkeit unter anderem durch das mittlere Molekulargewicht und die Molekulargewichtsverteilung des Harzes
15 bestimmt. Bei Klebern, die als Grundpolymer ein nichtklebendes, gummiartiges Polyisobutylen oder Styrol-Butadien-Blockpolymer enthalten, müssen zusätzliche klebrigmachende Harze zugemischt werden. Dies sind oftmals chemisch modifizierte Naturharze.

In einer ganzen Reihe von Fällen müssen zur Erzielung von genügend hohen Wirkstoffflüssen aus dem System an und durch die Haut sehr hohe Konzentrationen an Wirkstoff eingesetzt werden. Insbesondere
20 wenn diese Wirkstoffe bei Raumtemperatur flüssig sind, haben sie einen negativen Einfluß auf die Eigenschaften der Matrix. Die Kohäsion läßt nach, und die Konsistenz der Matrix erinnert an Honig oder "Fliegenleim".

Ähnliche Probleme ergeben sich mit Wirkstoffen, die entweder aufgrund ihrer chemisch-physikalischen Eigenschaften nur sehr schwer in genügender Menge und Geschwindigkeit die Barriere der menschlichen
25 Haut durchdringen können oder deren therapeutische Dosis relativ hoch ist.

In diesen Fällen ist man auf die Verwendung von sogenannten Penetrationsbeschleunigern angewiesen. Diese Substanzen reduzieren die Barrierefunktion der Haut und erhöhen so den maximal erreichbaren Wirkstofffluß. Die meisten dieser Penetrationsbeschleuniger sind bei Raumtemperatur Flüssigkeiten und
30 müssen oft in relativ hohen Mengen an die Haut abgegeben werden. Die Problematik, die sich dadurch zwangsläufig ergibt, ist die gleiche wie bei den Wirkstoffen. In hohen Konzentrationen haben sie einen nicht mehr tolerierbaren negativen Einfluß auf die Kohäsion der Matrix.

Gehört der Wirkstoff beispielsweise zu der Gruppe der Antirheumatika, müssen die Pflaster aufgrund der relativ hohen benötigten Wirkstoffdosis recht groß ausfallen. Für die meisten Wirkstoffe kann dabei eine Pflastergröße von 100 cm² nicht unterschritten werden. Bei diesen großen Pflastern kann wegen des
35 Tragekomforts keine unelastische Folie als Rückschicht verwendet werden. Hier empfehlen sich textile Flächengebilde. Da solche Pflaster bevorzugt mehrtägig getragen werden, ist es vorteilhaft, wenn sie wasserabweisend aber wasserdampfdurchlässig ausgerüstet sind. Durch die wasserabweisende Wirkung wird verhindert, daß sie sich beim Duschen mit Wasser vollsaugen, und durch die Wasserdampfdurchlässigkeit wird der Okklusionseffekt etwas abgemildert. Bei dieser Art von Pflastern ist es auch von Vorteil,
40 wenn eine lokal durchblutungsfördernde bzw. eine ein Wärmegefühl hervorrufende Komponente zusätzlich enthalten ist. Eine ganze Reihe dieser Substanzen z.B. Nicotinsäureester und Salicylsäuremethylester sind bei Raumtemperatur Flüssigkeiten und verstärken dadurch das Konsistenzproblem. Besonders gravierend sind die Konsistenzprobleme bei sogenannten Beutelsystemen, die den Wirkstoff in Form einer flüssigen oder halbflüssigen Zubereitung enthalten. Diese Systeme haben, wie der Name schon sagt, die Form eines
45 Beutels, der das Wirkstoffreservoir darstellt und aus einer undurchlässigen Rückschicht und einer Membran gebildet wird. In den meisten Fällen steuert die Membran die Abgabe von Wirk- und/oder Hilfsstoffen aus dem System. Zur Verankerung auf der Haut ist die Membran dieser Systeme mit einer dünnen Kleberschicht versehen. Diese Kleberschicht sättigt sich bis zur Einstellung eines Gleichgewichts mit allen zur Diffusion befähigten Inhaltsstoffen und damit auch den flüssigen Bestandteilen des Wirkstoffreservoirs mit
50 entsprechenden Folgen für die Konsistenz des Klebers.

Da die meisten Penetrationsbeschleuniger im Vergleich zu den Wirkstoffen aus relativ kleinen Molekülen bestehen und deshalb eine im Vergleich zu den Wirkstoffen hohe Diffusionsgeschwindigkeit in der Matrix haben, wäre es bei Matrixsystemen eine Möglichkeit, die Matrix dicker zu machen, um ihre
55 Aufnahmekapazität für Penetrationsbeschleuniger bei gleicher Konzentration zu steigern. Diese Lösung hat jedoch den Nachteil, daß dann auch größere Mengen an oftmals sehr teuerem Wirkstoff benötigt werden, da man mit der Konzentration des Wirkstoffs selbst nicht heruntergehen kann, ohne den Wirkstoffflux zu erniedrigen.

Eine andere Möglichkeit ist in der US-PS 4,746,515 der Firma Alza beschrieben. Hier besteht die Matrix

aus zwei Schichten, wobei die der Haut entferntere Schicht nur Penetrationsbeschleuniger enthält. Eine solche Lösung ist allerdings nur dann möglich, wenn der Wirkstoff in der der Haut näheren Schicht oberhalb der Sättigungslöslichkeit und damit teilweise kristallin vorliegt, da ansonsten ein Konzentrationsausgleich zwischen den beiden Matrixschichten stattfinden würde.

Ist die weichmachende Komponente der Wirkstoff, so verbietet sich diese Lösung von selbst, und man muß versuchen, durch eine geeignete Formulierung eine gute Konsistenz der Matrix zu erreichen. Bei Klebern auf der Basis von z.B. Polyisobutylen oder Styrol-Butadien-Blockpolymeren kann man den weichmachenden Wirkungen durch eine andere Abmischung des Grundpolymers mit den klebrigmachenden Zusätzen etwas gegensteuern.

Bei den Polyacrylaten bzw. Polysiloxanen kann die Konsistenz der Matrix prinzipiell durch eine andere Molekulargewichtsverteilung im Kleber verbessert werden. Dies bedeutet jedoch eine Neusynthese eines Klebers und, daß nicht auf bewährte, sich auf dem Markt befindliche, toxikologisch gut untersuchte Kleberformulierungen zurückgegriffen werden kann. Eine andere Möglichkeit besteht darin, Kleber nachträglich chemisch zu modifizieren, beispielsweise durch eine zusätzliche chemische Vernetzung der Polymermoleküle. Im Grunde wird dadurch allerdings ebenfalls nur die Molekulargewichtsverteilung beeinflußt.

Dieser Weg wird in der internationalen Patentanmeldung WO 86/00814 der Firma Key Pharmaceuticals, Inc. beschrieben. Es wird betont, daß eine solche nachträgliche Vernetzung einem Polyacrylatkleber alleine zwar die Klebrigkeit nimmt, dieser jedoch in Verbindung mit dem in hohen Konzentrationen eingearbeiteten, weichmachenden Wirkstoff - in diesem speziellen Fall Nitroglycerin - gerade eben wieder ausreichend ist bei guter durch die Quervernetzung bewirkter Kohäsion. Diese Lösung des Problems hat allerdings den Nachteil, daß reaktive Substanzen dem Kleber zugemischt werden müssen, deren physiologische Unbedenklichkeit gesichert sein muß.

Zwar sind auch vielen für medizinische Anwendungen geeigneten Polyacrylatklebern physiologisch unbedenkliche Metallchelate (z.B. Titanacetylacetonat, Aluminiumacetylacetonat) zugesetzt, die für eine gewisse Nachvernetzung des Klebers nach Entfernung des Lösemittels sorgen. Diese nachträgliche Vernetzung wird deshalb angewendet, da man dadurch zu Kleberlösungen kommt, die eine geringe Viskosität bei hohem Feststoffanteil besitzen.

Der Grad der so möglichen Nachvernetzung ist aber auf einen Kleber ohne zusätzliche Weichmacher zugeschnitten und kann auch durch eine Erhöhung des Gehalts an solchen Metallchelaten nicht beliebig gesteigert werden. Die Wirkung von Wirkstoffen und/oder Hilfsstoffen kann also nur sehr begrenzt kompensiert werden.

Es war deshalb Aufgabe der Erfindung, eine Lösung für dieses, bei hohen Konzentrationen an weichmachendem Wirkstoff und/oder weichmachenden Hilfsstoffen wie z.B. Penetrationsbeschleuniger auftretende Konsistenzproblem zu finden, ohne daß dafür ein spezieller Polyacrylatkleber neu synthetisiert, oder ein für sich alleine optimal klebendes Polyacrylat nachträglich chemisch modifiziert werden muß. Es sollte also der Anwendungsbereich von auf dem Markt befindlichen und möglichst schon in anderen medizinischen Produkten enthaltenen Polyacrylatklebern erweitert werden.

Die Lösung dieser Aufgabe wurde überraschenderweise darin gefunden, daß dem Polyacrylatkleber ein Polymer zugefügt wurde, das für sich alleine nichtklebend ist, aber über sehr gut filmbildende Eigenschaften verfügt.

Gegenstand der Erfindung ist daher eine Vorrichtung zur topischen und systemischen Verabreichung von Wirkstoffen an bzw. durch die Haut, bestehend aus einer Rückschicht, mindestens einer selbstklebenden Schicht und einer wieder entfernbaren Schutzschicht, die dadurch gekennzeichnet ist, daß die selbstklebende Schicht

(a) aus 100 Gewichtsteilen eines Polyacrylatklebers,

(b) aus 5 bis 150, bevorzugt 10 bis 100 und besonders bevorzugt 15 bis 50 Gewichtsteilen eines mit Polyacrylaten verträglichen Filmbildners,

(c) aus 0 bis 250 Gewichtsteilen nicht weichmachendem Wirk- und/oder Hilfsstoff und

(d) aus 10 bis 250 Gewichtsteilen weichmachendem Wirk- und/oder Hilfsstoff besteht.

Das filmbildende Polymer hat aufgrund seines hohen Molekulargewichts einen positiven Einfluß auf die Kohäsion der Matrix und macht sie außerordentlich aufnahmefähig für weichmachende Inhaltsstoffe. Weichmachende Wirkstoffe und/oder Penetrationsbeschleuniger können bis zu 50 Gew.-% bei ausreichender Menge an filmbildendem Polymer eingearbeitet werden. Als gut geeignet erwiesen sich filmbildende Polymere auf der Basis von Polyacryl- bzw. Polymethacrylsäureestern. Besonders gut geeignet sind Copolymerisate von Methacrylsäuremethylester und Methacrylsäurebutylester mit einem mittleren Molekulargewicht von ca. 200.000. Solche Polymethacrylate werden z.B. eingesetzt für sogenannte Sprühpflaster,

d.h. sie werden in einem physiologisch unbedenklichen Lösemittel gelöst, aus einer Sprühflasche mittels eines Treibgases direkt auf die Haut und offene Wunden gesprüht und bilden nach dem Verdunsten des Lösemittels einen auf der Haut haftenden Film.

Ein weiterer Vorteil von filmbildenden Polymeren auf dieser Basis ist ihre geringe Wechselwirkung mit
 5 Wirk- und/oder Hilfsstoffen, so daß sie keine negativen Auswirkungen auf die Abgabegeschwindigkeit dieser Substanzen haben.

Wenn die Klebkraft der Matrix durch den hohen Gehalt an filmbildendem Polymer zu stark reduziert ist, kann durch den Zusatz von ca. 5 bis 15% stark klebrigmachenden Harzen wirksam Abhilfe geschaffen werden. Als zusätzliche klebrigmachende Zusätze sind alle mit Polyacrylaten verträglichen Harze zu
 10 verwenden. Als besonders geeignet erwiesen sich Phthalsäureester von Hydroabietylalkohol, Glycerinester von hydriertem Kollophonium und niedermolekulare Polyacrylate.

Zu den weichmachenden Hilfsstoffen zählen beispielsweise die Penetrationsbeschleuniger und Solubilisatoren. Die Auswahl dieser Stoffe wird weitgehend durch die Natur der Wirkstoffe bestimmt, wobei sich als Penetrationsbeschleuniger beispielsweise Fettalkohole, Fettsäureester, Propylenglykol, Ölsäure, Glycerinderivate, Dioctylcyclohexan, N-Methylpyrrolidon oder Caprolactamderivate bewährt haben. Als Solubilisatoren
 15 können beispielsweise Propylenglykol, Glycerin, Polyethylenglykol, Ethanol, Ethylacetat oder Acetessigester eingesetzt werden.

Die Gruppe der nicht weichmachenden Hilfsstoffe wird in erster Linie durch Pigmente, wie z.B. Titanoxid und Zinkoxid, Wirkstoffcarrier, wie z.B. Lactose und Kieselgel, Antioxidantien, Trennmittel, wie z.B. Talkum,
 20 Puffersubstanzen, wie z.B. anorganische Salze, Glycin und Leucin, und Wasserabsorber gebildet.

In der Regel wird ein einschichtiger Aufbau des Reservoirs die gestellten Anforderungen erfüllen, doch können spezielle Aufgabenstellungen, wie beispielsweise Einstellungen eines Konzentrationsgradienten von Wirk- und/oder Hilfsstoff, eine mehrschichtige Ausgestaltung des Reservoirs notwendig machen. Eine bevorzugte Ausgestaltung der erfindungsgemäßen Vorrichtung bei flüssiger oder halbfester Konsistenz
 25 des Reservoirs stellt das weiter oben beschriebene sogenannte Beutelsystem dar.

Für alle anderen Bestandteile der Vorrichtung, die in ihrer einfachsten Ausführung nur noch aus einer Rückschicht und einer wieder ablösbaren Schutzschicht besteht, können prinzipiell alle Materialien benutzt werden, die für diesen Zweck bei gewöhnlichen Pflastern, topischen und transdermalen Systemen für den gleichen Verwendungszweck eingesetzt werden.

30 In dem Falle, wo die Freisetzung der Wirk- und/oder Hilfsstoffe durch eine Membran gesteuert werden muß, ist diese integrierender Bestandteil der Reservoirschicht.

Beispielhaft seien als Materialien für die Rückschicht genannt: flexible oder nicht flexible Folien aus Polyethylen, Polypropylen, Polyethylenterephthalat, Polyvinylchlorid, Polyurethan, Ethylen-Vinylacetat-Copolymere oder Polyamid. Oftmals erreicht man die gewünschten Eigenschaften erst durch den Einsatz von
 35 Laminaten aus den oben aufgelisteten Materialien.

Als weitere Materialien können auch Metallfolien wie z.B. Aluminiumfolie oder Papier, allein oder mit einem polymeren Material beschichtet, angewandt werden. Es können auch textile Flächegebilde verwendet werden, wenn die Bestandteile des Reservoirs dieses aufgrund ihrer physikalischen Daten nicht über die Gasphase verlassen können.

40 Für die wieder entfernbare Schutzfolie können im Prinzip bis auf die textilen Flächegebilde die gleichen Materialien verwendet werden, jedoch müssen sie zusätzlich abhäsiv ausgerüstet sein. Diese abhäsive Ausrüstung kann durch eine spezielle Silikonisierung erreicht werden.

Die mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung verabreichbaren Wirkstoffe sind beispielsweise Koronarmitel wie Molsidomin, Nitroglycerin, Isosorbitmononitrat und Isosorbitdinitrat, α 1-Rezeptorenblocker wie Prazosin und Terazosin, β -Blocker wie Betaxolol, Pindolol, Timolol, Carteolol und Carazolol, Calciumantagonisten wie Nifedipin und Verapamil, Antiphlogistika und nichtsteroidale Antirheumatika wie Etofenamat, Indometacin, Piroxicam, Acemetacin, Diclofenac, Ibuprofen, Flurbiprofen, Ketoprofen, Carprofen sowie Salicylsäurederivate wie z.B. Ethylenglykolmonosalicylat, Salicylsäuremethylester, Salicylsäureamid oder Phenylsalicylat, Analgetika wie Morphin, Dihydrocodein, Hydromorphon, Oxycodon oder Levomethadon
 45 Hormone wie Estradiol, Levonorgestrel, Norethisteronacetat, Testosteron und 19-Nortestosteron. Weiterhin können erfindungsgemäß auch therapeutisch sinnvolle Kombinationen von Wirkstoffen eingesetzt werden.

So ist beispielsweise zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen eine lokale Durchblutungsverbesserung oder Erzeugung eines Wärmegefühls an der zu behandelnden Körperstelle wünschenswert. Dazu kann man den erfindungsgemäßen Pflastern durchblutungsfördernde Stoffe, die ein lokales Wärmegefühl hervorrufen (Rubefacienten, wie Pelargonsäurevanillylamid, Capsaicin, Nicotinsäurederivate, wie Nicotinsäurebenzylester, Nicotinsäuremethylester, Pyridyl-3-carbinol und seine Salze) zusetzen.
 55

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele erläutert.

BEISPIELE:1. Pflaster mit Nitroglycerin als Wirkstoff

- 5 193 g Polyacrylatkleberlösung (Durotak 2280-2287, Fa. National Starch, 45% in Ethylacetat)
 31,9 g filmbildendes Polyacrylat, Copolymerisat von Methacrylsäuremethylester und Methacrylsäure-
 butylester z.B. Plastoid B, Fa. Röhm-Pharma
 450 g Nitroglycerinlösung (5% in Chloroform)
 21 g Aluminiumacetylacetonatlösung (4% in Ethylacetat)
- 10 werden zusammengegeben und homogenisiert. Die flüssige Masse wird 350 µm dick auf 2 verschieden
 stark silikonisierte Folien gestrichen und 15 Minuten bei 50 °C getrocknet. Danach werden die trockenen
 Filme einmal aufeinanderkaschiert, die stärker silikonisierte Folie entfernt, und das Laminat, z.B. mit einer
 Polyesterfolie abgedeckt. Die Matrix des so hergestellten transdermalen Systems besitzt ein Flächenge-
 wicht von 160 g/m² und einen Gehalt an flüssigem Nitroglycerin von 15 Gew.-%. Unter in-vitro Bedingungen
 15 werden pro cm² und 24 h 1,3 mg Nitroglycerin freigesetzt.
 Diese Freisetzungsrate ist ausreichend hoch für therapeutische Zwecke.

2. Pflaster mit Etofenamat als Wirkstoff

- 20 Etofenamat ist bei Raumtemperatur eine ölige Flüssigkeit
 125 g Polyacrylatkleberlösung (Durotak 2280-2287, Fa. National Starch, 45% in Ethylacetat)
 125 g filmbildenden Polyacrylat, Copolymerisat von Methacrylsäuremethylester und Methacrylsäure-
 butylester (50 % w/w in Ethylacetat) Plastoid B, Fa. Röhm-Pharma
 90 g Etofenamat
 25 3 g Aluminiumacetylacetonatlösung (4% in Ethylacetat)
- werden zusammengegeben und homogenisiert. Die flüssige Masse wird 200 µm dick auf silikonisierte
 Folien gestrichen und 20 Minuten bei 50 °C getrocknet. Danach wird der trockene Film mit einer
 Polyesterfolie oder einem textilen Trägergewebe abgedeckt. Die Matrix des so hergestellten transdermalen
 Systems hat ein Flächengewicht von 90 g/m² und besitzt einen Gehalt an flüssigem Etofenamat von 44
 30 Gew.-%.
 Unter in-vitro Bedingungen werden pro cm² und 24 h 0,2 mg Etofenamat freigesetzt. Dies ist eine für
 therapeutische Zwecke ausreichend schnelle Wirkstoffabgabe.

3. Pflaster mit Ethylenglycolmonosalicylat

- 35 128 g Copolymerisat von Methacrylsäuremethylester und Methacrylsäurebutylester (50% w/w in
 Ethylacetat) z.B. Plastoid B, Fa. Röhm Pharma
 282 g Polyacrylatkleber (50% w/w in Ethylacetat) z.B. Durotak 126-1050, Fa. National Starch
 59 g Glycerinester von hydriertem Kollophonium (50% in Ethylacetat) z.B. Staybelite Ester 5E, Fa.
 40 Hercules
 18 g Dioctylcyclohexan, z.B. Cetiol S, Fa. Henkel
 45 g Ethylenglykolmonosalicylat
 7,5 g Pelargonsäurevanillylamid
 20,2 g Aluminiumacetylacetonat (4,2% w/w in Ethylacetat)
- 45 werden zusammengegeben und homogenisiert. Danach wird auf zwei verschieden stark silikonisierte Folien
 ein Film gestrichen, der nach 25-minütigem Trocknen bei 50 ° ein Flächengewicht von 150 g/m² ergibt. Die
 beiden klebenden Filme werden aufeinanderlaminiert, die stärker silikonisierte Folie entfernt und gegen
 einen textilen Träger ausgetauscht. Durch Stanzen bzw. Schneiden erhält man die fertigen Pflaster.

50 4. Pflaster mit Ethylenglycolmonosalicylat und Nicotinsäurebenzylester als Wärmekomponente

- 118 g Filmbildner auf der Basis von Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethylammonioethylme-
 thacrylatchlorid) z.B. Eudragit RL, Fa. Röhm Pharma
 290 g Polyacrylatkleber (50% w/w in Ethylacetat) z.B. Durotak 280-2287, Fa. National Starch
 55 30 g Ethylenglykolmonosalicylat
 3 g Nicotinsäurebenzylester
 10 g Titanacetylacetonat (10% w/w in 2-Propanol)
- werden zusammengegeben und homogenisiert. Danach wird auf zwei verschieden stark silikonisierte Folien

ein Film gestrichen, der nach 25 minütigem Trocknen bei 50° ein Flächengewicht von 150 g/m² ergibt. Die beiden klebenden Filme werden aufeinander laminiert, die stärker silikonisierte Folie entfernt und gegen einen textilen Träger ausgetauscht. Durch Stanzen bzw. Schneiden erhält man die fertigen Pflaster.

5 **5. Pflasterformulierungen mit einem hohen Gehalt an flüssigen Penetrationsbeschleunigern bzw. weichmachenden Zusätzen**

Folgende allgemeine Formulierung kann verwendet werden, wenn Pflasterformulierungen gefordert werden, bei denen hohe Konzentrationen an weichmachenden Wirkstoffen und/oder weichmachenden Penetrationsbeschleunigern benötigt werden.

100 g Polyacrylatkleberlösung (Durotak 2280-2287, Fa. National Starch, 50% in Ethylacetat)
 X g Lösung eines filmbildenden Polyacrylats (Plastoid B, Fa. Röhm-Pharma, 50% in Ethylacetat)
 10 g Aluminiumacetylacetonatlösung (4% in Ethylacetat)
 Y g weichmachender Penetrationsbeschleuniger, bzw. Hilfsstoff

15 werden zusammengegeben und homogenisiert. Die flüssige Masse wird auf silikonisierte Folien 250 µ dick ausgestrichen, 20 Minuten bei 50° C getrocknet und danach mit einer geeigneten Folie abgedeckt.

5.a - 5.e stellen Beispiele dar, die nach der unter 5. angegebenen Vorschrift hergestellt wurden. Die Wirkstoffe sind nicht angegeben, können aber in entsprechenden Mengen zu allen Formulierungen zugegeben werden.

	Penetrationsbeschleuniger Weichmacher	Gehalt in der Matrix nach Entfernung der Lösemittel
--	--	--

5a.	n-Dodecanol	20%
	X = 29,7; Y = 16	

5b.	Ölsäure	20%
	X = 32; Y = 16	

5c.	Propylenglycol	20%
	X = 32; Y = 16	

5d.	Propylenglycol	33%
	X = 16; Y = 32	

5e.	N-Methylpyrrolidon	33%
	X = 16; Y = 32	

50 **Patentansprüche**

1. Vorrichtung zur topischen und systemischen Verabreichung von Wirkstoffen an bzw. durch die Haut, bestehend aus einer Rückschicht, mindestens einer selbstklebenden Schicht und einer wieder entfernbaren Schutzschicht, dadurch gekennzeichnet, daß die selbstklebende Schicht

- (a) aus 100 Gewichtsteilen eines Polyacrylatklebers,
 (b) aus 5 bis 150, bevorzugt 10 bis 100 und besonders bevorzugt 15 bis 50 Gewichtsteilen eines mit Polyacrylaten verträglichen Filmbildners,
 (c) aus 0 bis 250 Gewichtsteilen nicht weichmachendem Wirk- und/oder Hilfsstoff

und

(d) aus 10 bis 250 Gewichtsteilen weichmachendem Wirk- und/oder Hilfsstoff besteht.

- 5 2. Vorrichtung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Filmbildner aus einem Polyacrylsäurederivat, bevorzugt aus einem Polymethacrylsäureester und besonders bevorzugt aus einem Copolymerisat aus Poly(butylmethacrylat, methylmethacrylat) besteht.
- 10 3. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß die selbstklebende Schicht bzw. Schichten zusätzlich ein klebrig machendes Harz, bevorzugt Phthalsäureester von Hydroabietylalkohol, Glycerinester von hydriertem Kollophonium oder niedermolekulare Polyacrylate enthält.
- 15 4. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest einer bzw. der in der selbstklebenden Schicht enthaltenen Hilfsstoff(e) ein Penetrationsbeschleuniger ist.
5. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Nitroglycerin ist.
6. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Calciumantagonist, bevorzugt Verapamil ist.
- 20 7. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Antiphlogistikum und/oder Antirheumatikum ist.
8. Vorrichtung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Salicylsäurederivat ist.
- 25 9. Vorrichtung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Salicylsäurederivat Ethylenglycolmonosalicylat ist.
10. Vorrichtung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Etofenamat ist.
- 30 11. Vorrichtung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Indomethacin ist.
12. Vorrichtung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Ibuprofen ist.
- 35 13. Vorrichtung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Piroxicam ist.
14. Vorrichtung gemäß Anspruch 7 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die selbstklebende Schicht einen lokal die Durchblutung fördernden und/oder ein Wärmegefühl hervorrufenden Hilfs- oder Wirkstoff enthält.
- 40 15. Vorrichtung gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß dieser Hilfs- bzw. Wirkstoff Pellargon säurevanillylamid ist.
16. Vorrichtung gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß dieser Hilfs- bzw. Wirkstoff Nicotinsäurebenzylester ist.
- 45 17. Vorrichtung gemäß Anspruch 7 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Rückschicht aus einem textilen Flächengebilde besteht.
- 50 18. Vorrichtung gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Flächengebilde wasserabweisend ausgerüstet ist.
19. Vorrichtung gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Flächengebilde wasserdampfdurchlässig ist.
- 55 20. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Analgetikum ist.
21. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Hormon ist.

22. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Koronarmittel ist.
23. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Betablocker ist.
- 5 24. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß das System ein Matrixsystem darstellt.
25. Vorrichtung gemäß Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrixschicht mehrschichtig aufgebaut ist.
- 10 26. Vorrichtung gemäß Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine die Wirkstoff- und/oder Hilfsstoffabgabe steuernde Membran enthält.
- 15 27. Vorrichtung gemäß Anspruch 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß das System ein Beutelsystem ist und den Wirkstoff im wesentlichen in einer flüssigen oder halbfesten Zubereitung enthält.

Patentansprüche für folgenden Vertragsstaaten: GR, ES

- 20 1. Verfahren zur Herstellung einer Vorrichtung zur topischen und systemischen Verabreichung von Wirkstoffen an bzw. durch die Haut, welches aus einer Rückschicht, mindestens einer selbstklebenden Schicht und einer wiederentfernbaren Schutzschicht besteht, dadurch gekennzeichnet, daß eine aus
- (a) 100 Gewichtsteilen eines Polyacrylatklebers,
- (b) 5 bis 150, bevorzugt 10 bis 100 und besonders bevorzugt 15 bis 50 Gewichtsteilen eines mit Polyacrylaten verträglichen Filmbildners,
- 25 (c) 0 bis 250 Gewichtsteilen nicht weichmachendem Wirk- und/oder Hilfsstoff
- und
- (d) 10 bis 250 Gewichtsteilen weichmachendem Wirk- und/oder Hilfsstoff
- bestehende Klebmasse homogenisiert, unter Ausbildung wenigstens einer selbstklebenden Schicht auf die wiederentfernbare Schutzschicht oder eine ablösbare Zwischenschicht aufgetragen und nach
- 30 Entfernung des Lösungsmittels mit der Rückschicht abgedeckt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Filmbildner (b) ein Polyacrylsäurederivat, bevorzugt ein Polymethacrylsäurester und besonders bevorzugt ein Copolymerisat aus Poly-
- 35 (butylmethacrylat, methylmethacrylat) verwendet wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der selbstklebenden Schicht ein klebrigmachendes Harz, bevorzugt Phthalsäureester von Hydroabietylalkohol, Glycerinester von hydriertem Kollophonium oder niedermolekulare Polyacrylate zugesetzt werden.
- 40 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der selbstklebenden Schicht als zumindest einer der darin enthaltenen Hilfsstoffe ein Penetrationsbeschleuniger zugesetzt wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff ein Koronarmittel, bevorzugt Nitroglycerin, verwendet wird.
- 45 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff ein Calcium-antagonist, bevorzugt Verapamil, verwendet wird.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff ein Antiphlogistikum und/oder Antirheumatikum verwendet wird.
- 50 8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Etofenamat, Indomethacin, Ibuprofen oder Piroxicam verwendet wird.
- 55 9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff ein Salicylsäurederivat, bevorzugt Ethylenglycolmonosalicylat verwendet wird.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der selbstklebenden Schicht ein lokal die Durchblutung fördernder, und/oder ein Wärmegefühl hervorrufender Hilfs- oder Wirkstoff zugesetzt wird.
- 5 11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Hilfs- bzw. Wirkstoff Pellargonsäurevanillylamid oder Nicotinsäurebenzylester verwendet wird.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die selbstklebende Schicht mit einer Rückschicht aus einem textilen Flächengebilde abgedeckt wird.
- 10 13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß ein wasserabweisend ausgerüstetes textiles Flächengebilde als Rückschicht verwendet wird.
14. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß ein wasserdampfdurchlässiges Flächengebilde als Rückschicht verwendet wird.
- 15 15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff ein Analgetikum verwendet wird.
- 20 16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff ein Hormon verwendet wird.
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff ein Betablocker verwendet wird.
- 25 18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere wirkstoffhaltige selbstklebende Matrixschichten hergestellt und, vorzugsweise durch Kaschieren, miteinander verbunden werden.
- 30 19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung der Vorrichtung eine Membran verwendet wird, welche die Wirkstoff- und/oder Hilfsstoffabgabe steuert.
20. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Herstellung der Vorrichtung der Wirkstoff in Form einer flüssigen oder halbflüssigen Zubereitung in einem aus einer undurchlässigen Rückschicht und einer Membran gebildeten Beutel angeordnet wird.
- 35



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 91 11 0409

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
A	DE-A-3 843 238 (KLINGE PHARMA GMBH)1990 * Ansprüche *	1-27	A 61 L 15/16
A	DE-A-3 843 239 (KLINGE PHARMA GMBH)1990 * Ansprüche *	1-27	
A	EP-A-0 305 758 (LOHMANN GMBH & CO KG) * Ansprüche *	1-27	
A,P	EP-A-0 379 933 (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH &CO) 1. August 1990 * Ansprüche *	1-27	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
			A 61 L
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
Den Haag		02 Oktober 91	LEHERTE C.F.M.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			